

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Johannes Gutenberg Universität Mainz

**Pharmakokinetik und Dosierung des Flucloxacillins
bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

CHRISTINE HEIMANN-BOSSERT
aus Beuthen O/S

Mainz 1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554420_0009

Aus der I. Medizinischen Klinik
der Johannes Gutenberg Universität Mainz

**Pharmakokinetik und Dosierung des Flucloxacillins
bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion**

INAUGURAL-DISSERTATION
zur Erlangung der Doktorwürde der Medizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz,
den Medizinischen Fachbereichen

vorgelegt von

CHRISTINE HEIMANN-BOSSERT
aus Beuthen O/S

Mainz 1974

Fachbereichsdekan: Prof. Dr. med. J. Fischer

Referent: Prof. Dr. med. D. Höffler

Korreferent: Prof. Dr. med. H. P. Wolff



Pharmakokinetik und Dosierung des Flucloxacillins
bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion

Inhaltsverzeichnis

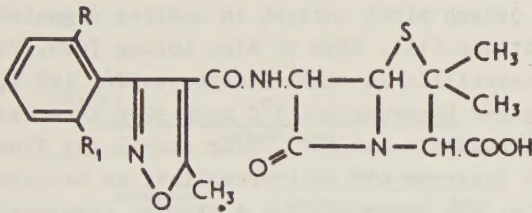
	<u>Seite</u>
A. <u>Einleitung</u>	
Antibakterielles Verhalten	6
Eiweißbindung	11
Stoffwechsel	12
Serumkonzentrationen	12
Gewebespiegel	14
Recovery	14
Toxizität	16
Teratologische Untersuchungen	17
Nebenwirkungen	17
Klinik	19
B. <u>Material und Methoden</u>	19
Vorgehen	21
Standardlösung	21
Fehler der Methodik	22
Chrom-EDTA-Clearence	23
C. <u>Mathematische Analyse</u>	
der Serumspiegelkurven und Ergebnisse	26
D. <u>Diskussion der Ergebnisse</u>	45
E. <u>Zusammenfassung</u>	51
F. <u>Literaturverzeichnis</u>	52

Pharmakokinetik und Dosierung des Flucloxacillins
bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion

Einleitung

Flucloxacillin, das jüngste Penicillin aus der Isoxazolyl-Reihe, hat seine Bedeutung in der speziellen Wirksamkeit gegen penicillinasebildende Staphylokokken und ist nach den heute vorliegenden Untersuchungen gegenüber der am stärksten wirksamen Substanz dieser Gruppe, nämlich Dicloxacillin, überlegen, da es erstens mit 94,7 % weniger stark einweißgebunden, zweitens besser venenverträglich (42,49) und drittens oral besser resorbiert wird als Dicloxacillin. Sein antibakterielles Spektrum entspricht dem des Dicloxacillins. Diese Vorteile sollen im einzelnen noch weiter belegt werden.

Sein therapeutischer Einsatz ist dementsprechend vor allem bei Infektionen durch Staphylococcus aureus angezeigt; und es ergibt sich hierbei vielfach die Notwendigkeit, Flucloxacillin bei Patienten einzusetzen, deren Nierenfunktion eingeschränkt ist.



	R	R ₁
Oxacillin	H	H
Cloxacillin	Cl	H
Dicloxacillin	Cl	Cl
Flucloxacillin	Cl	F

Flucloxacillin oder 3-(2-Chlor-6-fluorphenyl)-5-methyl-4-isoxazoly-penicillin,
Natrium-monohydrat

Molekulargewicht 493,9 (Natriumsealz-monohydrat)

Abbildung 1: Klinisch angewendete Isoxazoly-Penicilline

Flucloxacillin ist ein Isoxazolympenicillin, das sich vom Cloxacillin durch die Einführung eines Fluoratoms unterscheidet (Strukturformel s. Abb.1). Es steht als Natriumsalz-monohydrat zur Verfügung und ist ein weißlich-kristallines, gut wasserlösliches Pulver. Ebenfalls gut löslich ist es in Methylalkohol und 95 %igem Äthylalkohol, jedoch nicht löslich in anderen organischen Lösungsmitteln (15). Eine 10 %ige Lösung (Gew./Vol.) von Flucloxacillin in einem Phosphatpuffer (pH 7,0) weist bei 14tägiger Lagerung bei 5°C noch 90 % ihrer anfänglichen Wirksamkeit auf (51). Sehr stabil ist Flucloxacillin in Dextrose und Dextrosesaline, im Gegensatz zu Ampicillin, das innerhalb von 4 Stunden verwendet werden sollte (27). Der pH-Wert einer 10 %igen wässrigen Lösung von Flucloxacillin liegt zwischen 5 und 7.

Antibakterielles Verhalten

Die antibakterielle Wirksamkeit von Flucloxacillin gegenüber verschiedenen Keimarten im Vergleich zu Cloxacillin und Penicillin G ist in der Tab.1 (51) dargestellt.

Tabelle 1

Antibakterielle Wirkungsspektren von Flucloxacillin, Cloxacillin
und Benzylpenicillin

Mikroorganismus	MHK in mcg/ml		
	Flucloxa- cillin	Cloxacillin	Benzyl- penicillin
Staphylococcus aureus *	0,1 - 0,25	0,1 - 0,25	0,02
Staphylococcus aureus **	0,25 - 0,5	0,25 - 0,5	>50
β -hämolyt. Streptococcus	0,05 - 0,1	0,1	0,01
α -hämolyt. Streptococcus	0,5	0,5	0,05
Streptococcus pneumoniae	0,25	0,25 - 0,5	0,01
Streptococcus faecalis	25	25	5,0
Bacillus subtilis	0,5	0,5	0,1
Bacillus anthracis	0,5	0,5	0,05
Sarcina lutea	0,25	0,25	0,005
Listeria monocytogenes	1,25	1,25	0,05
Corynebacterium diphtheriae	0,25	0,1	0,02
Erysipelothrix rhusiopathiae	0,25	0,1	0,05
Clostridium tetani	0,25	0,5	0,02
Clostridium welchii	0,25	0,5	0,02
Neisseria gonorrhoeae *	0,1	0,1	0,01
Neisseria gonorrhoeae **	2,5	2,5	0,1
Neisseria meningitidis	0,1	0,1	0,01
Haemophilus influenzae	5,0 - 12,5	12,5 - 25	0,5
Bordetella pertussis	12,5	25	0,5
Pasteurella septica	12,5	12,5	0,1
Brucella abortus	5,0	5,0	0,1
Escherichia coli	>500	>500	50
Proteus mirabilis	>500	500	5,0
Salmonella typhi	>500	500	5,0
Shigella sonnei	>500	500	12,5
Klebsiella aerogenes	>500	>500	>500
Pseudomonas aeruginosa	>500	>500	>500
Vibrio cholerae	500	250	1,25
Candida albicans	>500	>500	>500

* = penicillin-empfindlich

** = penicillin-resistent

nach SUTHERLAND et al. (51)

Die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK), die das Wachstum der Testkeime für 24 Stunden bei 37°C unterbinden, wurden durch Verdünnungsreihen in Nährbouillon (Oxoid No.2) und Nähragar (Blutagar, Oxoid) bestimmt. Als Inokulat für die Tests in flüssigen Medien wurde i.a. ein Tropfen (0,03 ml) einer Übernacht-Bouillonkultur des Testkeims (etwa 10^7 Zellen) in 5 ml Kulturmedium gewählt (51). Agar-Verdünnungsreihen wurden in Petrischalen gegossen und mit einem Vielfach-Inokuliergerät beimpft, das jeweils 1 Tropfen (0,03 ml) einer Übernacht-Bouillonkultur abgeben kann (etwa 10^6 Zellen).

Aus Tab.1 ist zu ersehen, daß Flucloxacillin gegenüber den getesteten grampositiven Bakterien - ausgenommen *Streptococcus faecalis* - sowie den gramnegativen Kokken wirksam ist.

Flucloxacillin beeinflusste die Testkeime im gleichen Maße wie Cloxacillin, war aber i.a. 5-10 mal weniger wirksam gegenüber grampositiven Bakterien als Benzylpenicillin. Die gegenüber Penicillin G resistenten Staphylokokkenstämme erwiesen sich als Flucloxacillin-empfindlich.

Flucloxacillin hemmte das Wachstum von β -hämolyisierenden Streptokokken in Konzentrationen von 0,05-0,1 mcg/ml. Die meisten getesteten Pneumokokken wurden in Konzentrationen von 0,1-0,25 mcg/ml gehemmt (Tab.2). Auf die genannten Mikroorganismen wirkte Flucloxacillin ebenso gut wie Diclloxacillin und Oxacillin, es war aber wirksamer als Cloxacillin.

Tabelle 2

MHK von Flucloxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Oxacillin
gegen Streptokokken und Pneumokokken

Bakterienart	Zahl der Stämme	Penicillin	MHK in mcg/ml und Zahl der Stämme									
			>1,25	1,25	0,5	0,25	0,1	0,05	0,02	0,01	0,005	0,002
<i>β</i> -hämolyisierende Streptokokken	10	Flucloxacillin					5	5				
		Cloxacillin					10					
		Dicloxacillin					6	4				
		Oxacillin					4	5	1			
		Benzylpenicillin									7	3
Str. pneumoniae	18	Flucloxacillin			1	12	3	1	1			
	18	Cloxacillin			5	9	3		1			
	18	Dicloxacillin			1	11	4	1	1			
	8	Oxacillin					6	2				
	8	Benzylpenicillin								7	1	

nach SUTHERLAND et al. (51)

Sämtliche von SUTHERLAND et al. (51) getesteten Isoxazolylpenicilline wiesen gegenüber penicillinasebildenden Staphylokokken etwa die gleiche Wirksamkeit auf (Tab.3). Die meisten Stämme wurden von Flucloxacillin in Konzentrationen von 0,25 - 0,5 mcg/ml gehemmt. Flucloxacillin und Dicloxacillin waren bedeutend wirksamer als Cloxacillin, und Oxacillin war dort das am schwächsten wirksame von allen vier Isoxazolylpenicillinen.

Tabelle 3

Relative Wirksamkeit von Flucloxacillin, Cloxacillin, Dicloxacillin und Oxacillin gegenüber *Staphylococcus aureus*

Penicillin	Zahl der Stämme	durchschnittl. Empfindlichkeit	MHK (mcg/ml) u. Zahl der Stämme						
			1,25	0,5	0,25	0,1	0,05	0,02	0,01
Penicillin-empfindliche Staphylokokken									
Flucloxacillin	65	0,16		6	14	43	2		
Cloxacillin	65	0,21		10	29	26			
Dicloxacillin	65	0,17		2	27	33	3		
Oxacillin	43	0,15		2	13	26	2		
Benzylpenicillin	38	0,03					12	25	1
Penicillin-resistente Staphylokokken									
Flucloxacillin	72	0,31	1	22	43	4	2		
Cloxacillin	72	0,34	1	29	37	5			
Dicloxacillin	72	0,28	1	17	44	9	1		
Oxacillin	72	0,41	6	39	23	4			

nach SUTHERLAND et al. (51)

Nach MASHIMO et al. (29) wird die antibakterielle Aktivität in vitro weder von der Art des Mediums noch von der Größe des Inokulats spürbar beeinträchtigt. Ebenso haben unterschiedliche pH-Werte praktisch keinen Einfluß auf die Wirksamkeit von Flucloxacillin (51), während Penicillin G bekanntlich bei pH 5,2 2-4fach wirksamer ist als bei pH-Werten von 7,2 und darüber.

Das Ausmaß der Eiweißbindung von Flucloxacillin und der übrigen Isoxazolympenicilline ist in Tab.4 wiedergegeben. Jede Zahl dieser Tabelle stellt einen Mittelwert von wenigstens 3 Bestimmungen dar. Die Anteile an ungebundenem Penicillin sind hiernach für Flucloxacillin, Oxacillin und Cloxacillin annähernd gleich. Dagegen wird Dicloxacillin in sehr viel höherem Maße an Serumeiweiß gebunden, so daß der ungebundene Flucloxacillinanteil fast das Doppelte des ungebundenen Dicloxacillinanteils ausmacht.

Tabelle 4:

Eiweißbindung von Isoxazoly-Penicillinen im menschlichen Serum

Penicillin	gebunden (%)	frei (%)
Oxacillin	93,1	6,9
Cloxacillin	94,0	6,0
Dicloxacillin	96,9	3,1
Flucloxacillin	94,7	5,3

nach SUTHERLAND et al. (51)

Stoffwechsel

Flucloxacillin wird nach oraler Gabe sehr gut resorbiert, ähnlich wie Dicloxacillin, jedoch zeigten SUTHERLAND et al. (51), daß die Resorption aller Isoxazolympenicilline beträchtlichen individuellen Schwankungen unterworfen ist; desgleichen schwankte der Zeitbedarf bis zum Erreichen der Spitzenwerte beträchtlich. Nach SIMON et al. (49) läßt sich für Flucloxacillin auf eine 50 %ige und für Dicloxacillin auf eine 70 %ige Resorption schließen.

Flucloxacillin weist eine Metabolisierungsrate von 10 % (3) auf im Gegensatz zu Oxacillin, das zu 50 % metabolisiert wird. Nach NASHIDA et al. (37) wird Flucloxacillin im Urin ohne vorherige Metabolisierung im Körper ausgeschieden.

Eine Gegenüberstellung der erreichten Serumkonzentrationen der verschiedenen Isoxazolympenicilline bei gesunden Probanden ist der Tab.5 (51) zu entnehmen. Daraus wird ersichtlich, daß mit einer Einzeldosis von 250 mg Flucloxacillin annähernd gleich hohe Gesamtspiegel zu erzielen waren wie mit 250 mg Dicloxacillin. Da aber Flucloxacillin weniger an Eiweiß gebunden wird als Dicloxacillin, ergibt Flucloxacillin bedeutend höhere freie Serumspiegel als Dicloxacillin. Nach einer Gabe von 250 mg Flucloxacillin waren fast die gleichen Gesamtspiegel zu beobachten wie nach der Gabe von 500 mg Cloxacillin.

Tabelle 5:

Serumkonzentrationen bei gesunden Probanden

(1 Gelatinekapsel wurde als Einzeldosis im nüchternen Zustand eingenommen)

Penicillin	Dosis in mg	Prob. Zahl	durchschnittl. Gesamtspiegel (mcg/ml)					durchschnittl. freier Spiegel (mcg/ml)*				
			1/3 h	1 h	2 h	3 h	4 h	1/3 h	1 h	2 h	3 h	4 h
Oxacillin	500	25	5,6	4,9	1,5	0,6	0,2	0,39	0,34	0,1	0,04	0,01
Cloxacillin	500	122	8,4	9,2	4,5	<2,0	<2,0	0,5	0,55	0,27	—	—
Flucloxacillin	500	53	13,9	14,5	6,7	4,4	2,2	0,73	0,76	0,35	0,23	0,12
Flucloxacillin	250	48	6,9	8,8	5,0	2,2	<1,0	0,36	0,46	0,26	0,12	—
Flucloxacillin	125	11	1,9	5,8	2,9	1,1	<1,0	0,1	0,31	0,15	0,06	—
Dicloxacillin	250	84	6,4	9,3	6,7	3,1	1,4	0,2	0,29	0,2	0,1	0,04

nach SUTHERLAND et al. (51)

Gewebespiegel

Die Konzentration von Flucloxacillin ist höher als die von Dicloxacillin und Cloxacillin, wobei die höchsten Spiegel in der Leber gefunden werden (37). Nach MASHIMO et al. (29) sind die Konzentrationen in Leber und Niere höher als im Plasma, in Lunge und Milz am niedrigsten. MATSUMOTO et al. (31) unternahm Gewebespiegeluntersuchungen bei Ratten. Die Spitzenwerte wurden in allen Geweben meist nach 1 Stunde gefunden, die höchsten Werte im Blut, niedrigere in Leber, Niere und Lunge. Ähnliche Ergebnisse fanden UEDA (54), OKUBO (39).

Die Gallenspiegel bei Hunden erreichten nach oraler Gabe 1 000 mcg/ml und die Urinspiegel 100 mcg/ml (23). Ebenso wurde i.v.-injiziertes Flucloxacillin mit der Galle in merklich höheren Konzentrationen ausgeschieden als im Serum. Die biliary recovery für 2 Stunden betrug 4,4 % (39).

Recovery

In einer cross-over-Studie mit Flucloxacillin und Cloxacillin in Dosen von 500 mg wurden 50,5 % bzw. 39,5 % der Dosen im 6 Stunden-Urin (51) in antibakteriell wirksamer Form ausgeschieden. UEMURA (55) stellte bei gleicher Dosierung für Flucloxacillin eine Recovery von 29 %, KAWAKAMI (18) von 37,2 %, UEDA (54) von 50 - 60 % und OKUBO (39) eine von 47 % fest (s. Tab.6).

Tabelle 6

Übersicht der verschiedenen gefundenen
6-Stunden-Recovery-Werte.

Autor	6-h-recovery (%)
GOMI (5)	70
IWASAWA (15)	27 - 36
KAWAKAMI (18)	37,2
KINOSHITA (22)	29
MATSUDA (30)	29,7
MIKI (32)	50
NAKAGAWA (34)	65
NISHIMURA (38)	22,4 - 27,3
OKUBO (39)	47
SHIBATA (48)	35
SIMON (49)	35,6
SUTHERLAND (51)	50,5
UEDA (54)	50 - 60
UEMURA (55)	29

Toxizität

Aufgrund der verschiedenen durchgeführten Versuche (26, 51, 56) kann die Toxizität von Flucloxacillin als sehr gering angesehen werden. An Mäusen und Hunden wurde von SUTHERLAND et al. (51) die akute Toxizität bestimmt. Die LD₅₀ für die Maus wurde dabei mit 3,8 g/kg (per os) und 2,2 g/kg (s.c.) ermittelt. Hunden wurden bis zu 10 g/kg per os verabreicht, aber alle Hunde erbrachen ab 4,5 g/kg, so daß ein letaler Effekt bei dieser Tierart nicht festzustellen war.

Die chronische Toxizität wurde an Ratten und Hunden geprüft. Beiden Tierarten wurden hierzu zwischen 500 und 2 000 mg/kg per os bzw. 250 mg/kg s.c. verabreicht. Allerdings mußte die höchste Dosis beim Hund reduziert werden, weil die meisten Tiere nach der Gabe von 2 000 mg/kg erbrachen.

Bei anschließenden histopathologischen Untersuchungen konnten keine unerwünschten Erscheinungen beobachtet werden, mit Ausnahme einer schwachen Reizung an der Injektionsstelle.

Ähnliche Ergebnisse brachten die Untersuchungen von WATANABE et al. (56), die bei Labortieren, z.B. Mäusen, Ratten, Kaninchen und Hunden, eine LD₅₀ von höher als 0,67 g/kg i.v. und höher als 7,6 g/kg peroral feststellten. Ebenso wurden keine unerwünschten Erscheinungen nach oraler Applikation bei subacuten und chronischen Toxizitätsversuchen von Flucloxacillin gefunden.

IWASAWA (15) bestimmte für Flucloxacillin bei Mäusen nach oraler Gabe eine LD₅₀ von 2 000 mg/kg und eine LD₅₀ bei Ratten von 5 000 mg/kg.

Teratologische Untersuchungen wurden von IWASAWA, SUTHERLAND und WATANABE (15, 51, 56) durchgeführt. Keiner konnte nachteilige Reaktionen bei Muttertieren oder Foeten beobachten.

Flucloxacillin wird sowohl nach parenteraler (42, 49) als auch nach oraler Gabe sehr gut vertragen (14, 18, 22, 35, 38, 49).

Als Nebenwirkungen wurden zusammenfassend beobachtet:

Gastrointestinale Störungen (28, 33, 42, 44, 53);

Nausea (44, 52);

maculo-papulöse Exantheme (6, 26); (s. Tab.7).

Trotz dieser i.a. geringen Toxizität von Flucloxacillin kann eine unkontrollierte Dosissteigerung nicht verantwortet werden.

Tabelle 7: Übersicht über Nebenreaktionen
(nach verschiedenen Autoren).

Autor	N (beh.Pat.)	NW (Nebenwirkung)	% (beh.Fälle)
HARDING (6)	223	Durchfall mac.pap.Exanthem	2 0,9
KUROSE (26)	54	rush	1,8
MARUMOTO (28)	19	gastrointestinale Störung	5,3
MASHIMO (29)	20	epigastrische Beschwerden	5
MIKUMI (33)	21	Darmstörungen	10
NAGAKAMA (34)	10	Magenbeschwerden	10
QURESHI (42)	37	Nausea Erbrechen Durchfall	10
ROPER (44)	379	Durchfall Nausea Kopfschmerz	2 1 1,5
TAKENAKA (52)	16	Nausea	6,2
TANIOKU (53)	10	Magenschmerzen	10

Klinik

Aus den oben beschriebenen antibakteriellen Eigenschaften von Flucloxacillin ergibt sich, daß sein therapeutischer Einsatz bei Infektionen mit grampositiven Keimen, insbesondere bei Infektionen mit penicillinasebildenden Staphylokokken angezeigt ist. Gerade hierbei ist aber mit von der Norm abweichenden Ausscheidungsverhältnissen zu rechnen. So stellen bakterielle Infektionen nicht selten eine Komplikation schwerer klinischer Zustandsbilder dar, z.B. nach Verbrennungen, Operationen, Verletzungen, Herz- und Lungeninfarkten, die als solche mit einer Verminderung des Blutvolumens und Nierenplasmastromes einhergehen. Septische Krankheitsbilder bedingen oft eine Kreislaufdepression und damit eine Verminderung der Nierendurchblutung. Shunteiterungen und andere Infektionen eines chronischen Hämodialyse- oder Peritonealdialyse-Programmes erfordern eine abgestimmte Antibiotikagabe.

Daraus ergibt sich, daß sich zur Erzielung und Aufrechterhaltung einer erforderlichen Serumkonzentration von Flucloxacillin die Dosierung nach den jeweiligen Ausscheidungsverhältnissen richten sollte. Es wurden daher Dosierungsempfehlungen entwickelt, die ausreichende Flucloxacillinspiegel sicherstellen und auch bei höherer Dosierung die Vermeidung von toxischen Serumspiegeln ermöglichen.

Material und Methoden

Bei 10 Normalpersonen und 20 Nierenkranken mit verschieden starker Einschränkung der Nierenfunktion wurden die Halbwertszeiten des Flucloxacillin bestimmt.

Dazu wurde 1 g Flucloxacillin^{x)}, gelöst in 10 ml Aqua bidest., intravenös injiziert und in Abständen von 30, 60, 120, 150, 180 und 210 Minuten post injectionem Blut zur Serumspiegelbestimmung entnommen. Für jede Halbwertszeitbestimmung standen somit 6 Wertepaare (Entnahmezeit / Plasmaspiegel) zur Verfügung. Das Blut wurde sofort nach der Entnahme zentrifugiert, abgehebert, sofort auf -18°C tiefgefroren und in diesem Zustand zur weiteren Bearbeitung aufbewahrt. Erst unmittelbar vor der Weiterverarbeitung wurden die Seren wieder aufgetaut.

Die Bestimmung des Flucloxacillinspiegels im Serum wurde im Plattenlochtest ausgeführt. Als Testkeim diente *Sarcina lutea* NCTC 8340^{x)}. Der Nährboden für die Platten enthielt pro 100 ml 1,75 g "antibiotic medium No.3" (Oxoid CM 287) und 3 g Pron-Agar. Es handelt sich um eine mit einem Phosphatpuffer auf einen pH von ca. 7 eingestellte Nährlösung.

x) Von der Firma Beecham Pharma GmbH, Mainz, zur Verfügung gestellt.

Das Vorgehen im einzelnen

Nach dem Autoklavieren Abkühlen des Agars auf 50°C, danach Zusatz des Teststammes. Nach gutem Durchmischen Ausgießen von je 100 ml auf 15 x 27 cm große Platten aus geschliffenem Kristallglas. Diese Platten waren vorher auf einem Dreibein mittels Wasserwaage in eine waagerechte Position gebracht worden. Nach dem Erstarren erfolgte das Ausstanzen der Löcher und Ausheben der Agarplättchen mit einem Spatel. Dann erfolgte Einbringen des Untersuchungsmaterials in die entstandenen Löcher mit Hilfe einer Dosierspritze, die 0,1 ml faßt.

Standardlösung

Die Standard-Vergleichslösung von Flucloxacillin, an der die jeweiligen Serumspiegel gemessen wurden, wurde auf Konzentrationen von 50, 25, 10, 5 und 2,5 mcg/ml eingestellt. Die zu untersuchenden Seren wurden, falls unbedingt erforderlich, verdünnt, um zusätzliche Fehler zu vermeiden. Für jede Serumprobe standen mindestens zwei Löcher zur Verfügung, so daß jede Messung auf einer Zweifachbestimmung beruht. Die Ablesung erfolgte mit Hilfe eines von BAUER et al. (1954) angegebenen Spezialgerätes, die Auswertung auf halblogarithmischem Papier, da die Hemmhofgröße und die Antibiotikakonzentration in einer Exponentialfunktion voneinander abhängig sind (17, 41). Die Auswertung wurde einem Computerprogramm überlassen, das für die Beziehung Konzentration des Antibiotikums / Hemmhofgröße aus den Standardwerten die beste Exponentialfunktion ermittelte und hiernach berechnete, welcher Konzentration ein bei einem Serum gemessener Hemmhof entsprach.

Fehler der Methodik

Obwohl die biologische Methode zum Nachweis von Antibiotika zunächst einfach erscheint, können sich leicht Fehler einschleichen, deren Vermeidung besondere Erfahrung voraussetzt.

Als größte Fehlerquelle ist die Zusammensetzung des Standards zu nennen (11). Da die Untersuchung auf einem Vergleich beruht, müssen Standard- und Untersuchungsmaterial in gleichem Milieu geprüft werden. Z.B. darf also ein Serumspegel nicht in einem wässrigen Standard gemessen werden. Bei strenger Interpretation dieser Regel dürfte ein Serumspegel nur an einem Standard gemessen werden, der im Leerserum des selben Patienten angesetzt wurde (43). Dieses Vorgehen wurde meistens versucht, ist jedoch zu umständlich und deshalb nicht immer durchführbar. Da sich bei Vorversuchen (11) zwischen den Seren verschiedener Nierenkranker und Normalpersonen keine außerhalb der Fehlerbreite der Methodik liegenden Differenzen ergaben, schien es gerechtfertigt, einen Teil des Standards im Leerserum von Normalpersonen anzusetzen. Sicher ungeeignet zur Herstellung von Serumstandards sind nach vorliegenden Erfahrungen käufliche Humanseren, Plasma aus Blutkonserven, mehrfach eingefrorene und aufgetaute Seren, gepoolte Überstände aus Pilotröhrchen von Blutkonserven sowie Humanalbuminlösungen (11). Jede Serumspegeluntersuchung, die nicht mit einem Standard aus frischem Serum oder Plasma des betreffenden Nierenkranken oder einer Normalperson angesetzt wurde, dürfte mit schwer einzuschätzenden Fehlern behaftet sein.

Eine zusätzliche Fehlerquelle (11) liegt in der Behandlung des Blutes direkt nach der Entnahme. Es ist notwendig, das Serum innerhalb von maximal 2 Stunden zu gewinnen und

tiefzugefrieren, da es sonst zu einem spontanen Abfall des Antibiotikumspiegels kommen kann. Nach dem Auftauen darf bis zum Aufbringen auf die Platte nur eine kurze Zeit, ca. 1 Stunde, verstreichen.

Alle diese Fehlerquellen beziehen sich nicht auf den Herausfall eines Einzelwertes aus einem Kurvenablauf (der leicht zu erkennen ist), sie führen vielmehr zu Spiegelangaben, die um einen bestimmten Faktor, z.B. 1,8 zu hoch oder zu niedrig sind. Die Vermeidung dieser größenordnungsmäßigen Fehler ist jedoch von großer Wichtigkeit, da z.B. um einen Faktor 2-3 falsch ermittelte Spiegel zu durchaus fehlerhaften Dosierungsempfehlungen führen und damit den Patienten gefährden.

Der Plasma-Kreatininspiegel wurde nach der Jaffé-Reaktion in der Modifikation von POPPER und MANDEL bestimmt.

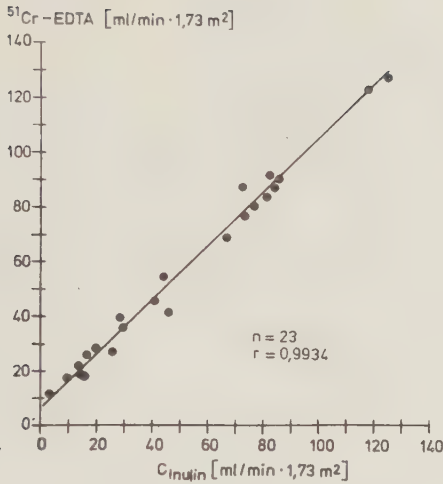
Chrom-EDTA-Clearence

Zur Bestimmung des Glomerulumfiltrates wird i.a. die Inulin-Clearence angewandt, die leider ein aufwendiges Verfahren darstellt und zudem wegen der Katheterisierung gefährlich ist. Eine Alternativlösung muß das Glomerulumfiltrat mit der Genauigkeit der Inulin-Clearence erfassen, eine Katheterisierung vermeiden, mit einer leicht nachzuweisenden Substanz durchzuführen sein und apparativen Aufwand umgehen. Diese Forderungen erfüllt die Bestimmung

der Totalclearance des ^{51}Cr -markierten Äthylendiamintetraacetats (EDTA) (12). Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, daß infolge extrarenalen Abstroms diese Größe bei jedem Grad der Niereninsuffizienz um etwa 6 ml/min über der Inulin-Clearance liegt (s. Abb.2). Nach (12) besteht sowohl eine enge Korrelation zur Inulin-Clearance als auch eine gute Reproduzierbarkeit der Methode.

Unser Vorgehen

Nach leerblutentnahme Injektion von 1 ml ^{51}Cr -EDTA (Radiopharmaka Hoechst); Blutentnahme zwischen 120 und 210 Minuten in halbstündigem Abstand. Die Aktivität von 2 ml Plasma wird im Bohrloch-Szintillationszähler gemessen. Die erhaltenen Daten werden zeichnerisch oder mit Hilfe eines einfachen Computerprogrammes von DOST (4) zur Ermittlung der Totalclearance ausgewertet.



nach HÖFFLER (12)

Abbildung 2: Korrelationsdiagramm der ^{51}Cr -EDTA-Totalclearance und der Inulinclearance. Der Korrelationskoeffizient von 0,99 zeigt einen sehr engen Zusammenhang der Werte. Die ^{51}Cr -EDTA-Totalclearance ist systematisch um etwa 6 ml größer als die Inulinclearance.

Mathematische Analyse der Serumspiegelkurven und Ergebnisse^{x)}

Die durch den Plattenlochtest ermittelten Serum-Flucloxacillinspiegel wurden nach

$$(1) \quad Y(t) = R \cdot e^{-\frac{\ln 2}{HWZ} \cdot t}$$

Y = Serumspiegel

R = virtueller Serumspiegel, extrapoliert auf den Zeitpunkt 0

t = Zeit

$\ln 2$ = logarithmus naturalis 2 = 0,693

e = 2,573

HWZ = Halbwertszeit

gemäß der Annahme einer exponentiellen Elimination einer Regressionsanalyse unterworfen. Ein Computerprogramm lieferte R, HWZ, den Korrelationskoeffizienten sowie jeweils die Standardabweichungen dieser Größen und den mittleren Fehler des Einzelwertes. Der hypothetische Serumspiegel R zum Zeitpunkt der Injektion unter der Annahme einer sofortigen gleichmäßigen Verteilung im Körper steht mit der verabfolgten Dosis D in der Beziehung

$$(2) \quad R = D/VV \quad VV = \text{Verteilungsvolumen}$$

^{x)} Die folgenden Ausführungen stützen sich auf Arbeiten von HÖFFLER u. Mitarbeiter (10), HÖFFLER (11) und KOEPPE (24, 25).

Nach (2) wurde das VV bei den einzelnen Patienten errechnet, nach (3) in Prozent des Körpergewichts ausgedrückt.

$$\begin{aligned}(3) \quad VV \% &= \frac{VV}{GEW} \cdot 100 \\ VV \% &= \text{Verteilungsvolumen in l/100 kg} \\ GEW &= \text{Körpergewicht des Patienten in kg}\end{aligned}$$

Aus den sich hieraus ergebenden Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet. Zwischen R und der Nierenfunktion ergab sich kein Zusammenhang. Für das relative Verteilungsvolumen von Flucloxacillin fand sich ein Wert von $(20,85 \pm 3,36)$ l/100 kg Körpergewicht. Die nach Gleichung (1) sich ergebenden HWZ wurden mit der jeweiligen Nierenfunktion in Beziehung gesetzt.

Als Maß der Nierenfunktion diente die Höhe der Chrom-EDTA-Clearance in ml/min sowie das Plasma-Kreatinin in mg%. Der funktionelle Zusammenhang zwischen Plasma-Kreatinin und HWZ ließ sich am besten durch eine Potenzfunktion ausdrücken.

$$(4) \quad HWZ = B \cdot PK^A$$

Ein Computerprogramm erbrachte die Werte

$$\begin{aligned}B &= 55,895 \pm 2,774 \\ A &= 0,4101 \pm 0,0343\end{aligned}$$

Die Abhängigkeit der Flucloxacillin-HWZ vom Plasma-Kreatinin läßt sich jetzt so angeben:

$$(5) \quad \text{HWZ Flu} = (55,89 \pm 2,77) \cdot \text{PK}^{(0,41 \pm 0,034)}$$

Die sich aus dieser mit (5) ausgedrückten Gleichung ergebenden HWZ sind zur Orientierung in den folgenden Originaltabellen (Tab.8, 9) aufgeführt. Die grafische Darstellung ist in den Abbildungen 3 und 4 aufgeführt.

Die Einzeldaten, die bei den 10 Probanden und 20 Nierenkranken gefunden wurden, sind in Tabelle 10 zusammengestellt.

Tabelle 8: Flucloxacillin-HWZ als F von Kreatinin

REGRESSIONSPROGRAMM REGRA-LIN-EXP-POT-LOG

***** 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18 19 20 21 22 23 24 25 26 27 28 29 30 *****

R204 FLUCLOXACILLIN - HWZ ALS F VON KREATININ ML3 SCHJE/HEI/ROE 050973				
I	X(I)	Y(I)	YR(I)	ER(I)
1	0.900	49.700	53.543	-7.177
2	0.900	57.290	53.543	6.998
3	0.900	46.190	53.543	-13.732
4	0.900	53.190	53.543	-0.659
5	1.200	61.190	60.246	1.567
6	1.200	57.330	60.246	-4.839
7	0.900	59.190	53.543	10.546
8	1.000	64.530	55.906	15.424
9	0.900	45.070	53.543	-15.824
10	2.500	119.050	81.402	46.248
11	1.000	54.590	55.906	-2.354
12	0.900	48.450	53.543	-9.511
13	8.000	122.731	131.165	-6.430
14	0.900	67.350	53.543	25.786
15	1.500	45.350	66.018	-31.306
16	1.500	45.790	66.018	-30.639
17	0.900	44.340	53.543	-17.187
18	1.100	58.860	58.134	1.248
19	6.800	111.260	122.707	-9.328
20	1.000	50.310	55.906	-10.010
21	1.000	59.690	55.906	6.767
22	0.900	63.770	53.543	19.100
23	1.300	59.140	62.256	-5.004
24	24.800	139.890	208.622	-32.945
25	24.800	247.480	208.622	18.611
26	24.800	154.730	208.622	-25.832
27	24.800	340.180	208.622	63.060
28	3.600	147.750	94.533	56.293
29	24.800	193.480	208.622	-7.258
30	1.300	84.040	62.256	34.991

POT. REGRESSION Y=B*X**A

A= 0.4101 FA= 0.0343 B= 55.895 FB= 2.774 FE= 24.796 FV= 4.527
N1= 1 N2= 30 CORR= 0.8560 SCOR= 0.9976 P2U= 8.7649

Y(3.) = 87.716 +/- 7.664

Y(7.) = 124.171 +/- 14.462

Y(10.) = 143.734 +/- 18.501

Y(14.) = 165.005 +/- 23.146

WED 10. 10. 73 CET 15 * 52 * 48 HOURS

*) Es handelte sich um Hämodialyse-Patienten, die bekanntlich keinen konstanten, sondern artifiziellen Plasmaspiegel zeigen; deshalb mußten interpolierte Plasmaspiegel angenommen werden.

Tabelle 9: Flucloxacillin-HWZ als F von GF.

GF = Glomerulumfiltrat.

REGRESSIONSPROGRAMM REGPA-LIN=EXP-POT-LOG

9203 FLUCLOXACILLIN - HWZ ALS F VON GF AL2					SCHOE/HEI/HOE	950973
I	X(I)	Y(I)	YR(I)	ER(I)		
1	188.937	49.703	53.254	-6.667		
2	109.476	57.290	58.090	-1.360		
3	135.425	46.190	55.275	-16.436		
4	95.133	59.190	60.010	-11.364		
5	85.599	61.185	61.503	-0.516		
6	80.126	57.331	62.456	-4.205		
7	92.557	59.190	60.394	-1.994		
8	79.112	64.530	62.641	3.015		
9	119.389	45.070	56.920	-20.319		
10	45.825	119.050	71.128	67.372		
11	107.423	54.590	59.337	-6.422		
12	104.820	48.447	58.671	-17.425		
13	3.199	122.731	132.148	-7.126		
14	148.928	67.351	54.066	24.571		
15	100.977	45.789	59.183	-22.631		
16	95.258	126.221	75.602	66.953		
17	137.000	44.342	55.127	-19.563		
18	131.446	58.860	55.660	5.748		
19	95.311	111.260	75.576	47.215		
20	86.067	50.310	61.425	-18.094		
21	97.760	59.685	59.630	0.091		
22	114.896	63.770	57.631	11.037		
23	65.316	59.135	65.498	-9.714		
24	1.000	139.890	173.200	-19.231		
25	1.000	247.450	173.200	42.869		
26	0.558	154.730	198.366	-21.997		
27	1.907	147.750	149.050	-0.872		
28	0.408	193.475	213.342	-9.312		
29	58.340	84.040	67.242	24.981		

POT. REGRESSION Y=B*X**A

A= -0.2327 FA= 0.0223 R= 173.220 FR= 15.625 FE= 25.880 FV= 4.805
N1= 1 N2= 29 CORR= -0.8459 SCOR= 0.1026 PQU= 9.2426

Y(3.) = 134.143 +/- 15.394

Y(7.) = 110.138 +/- 14.725

Y(10.) = 101.965 +/- 14.361

Y(14.) = 93.731 +/- 13.984

WFD 10. 10. 73 CET 15 * 51 * 57 HOURS

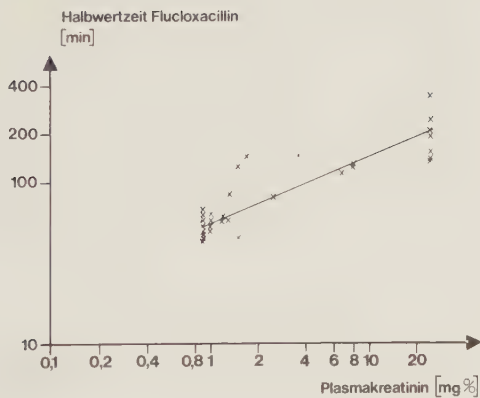


Abbildung 3: Graphische Darstellung der Beziehung
Flucloxacillin-HWZ / Plasmakreatinin.
Korrelationskoeffizient: 0,856

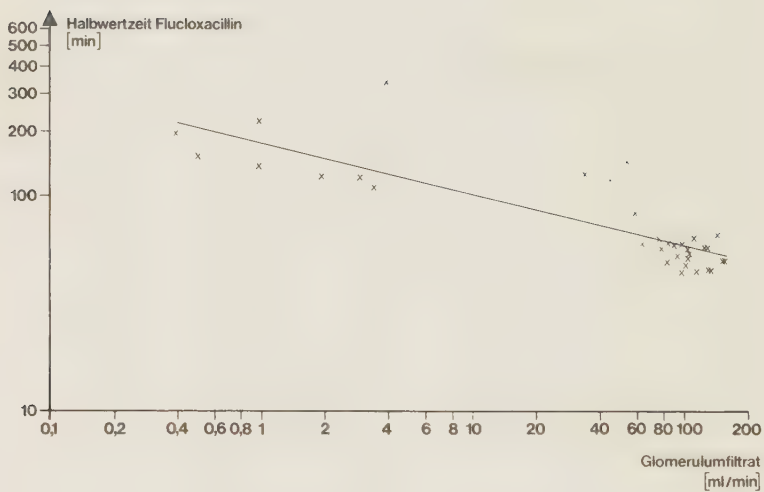


Abbildung 4: Graphische Darstellung der Beziehung
Flucloxacillin-HWZ / Glomerulumfiltrat.
Korrelationskoeffizient: 0,856

Tabelle 10: Originaltabelle der Einzeldaten

Patient	Gewicht (kg)	Kreatinin (mg %)	Chr. EDTA (ml/min)	Dosierung (g)	Blutspiegel in mcg/ml nach					HWZ (min)	VV (%)
					30'	60'	120'	150'	180'	210'	
J.E.	79.0	0.9	158.937	1	53.883	29.603	12.415	7.806 ^{*)}	6.539	4.043	17.3
S.J.	60.0	0.9	109.476	1	69.061	26.34	11.516	6.008	2.648	2.347	16.4
K.S.	58.5	0.9	135.425	1	52.93	37.51	12.89	7.81	5.48	3.96	21.1
H.E.	59.5	0.9	95.133	1	45.82	31.91	14.61	9.07	6.67	--	24.62
S.H.	91.0	1.2	85.599	1	41.31	32.97	14.63	9.92	8.43	5.57	18.4
S.H.	69.0	1.2	80.126	1	43.61	31.86	13.71	10.44	7.2	5.04	23.0
H.C.	60.0	0.9	92.557	1	39.65	23.6	12.84	7.9	6.66	4.54	--
J.E.	79.0	1.0	79.112	1	45.41	20.0 ^{*)}	14.21	11.13	8.14	6.04	22.9
D.E.	63.0	0.9	119.389	1	41.5	26.13	9.92	6.32	3.71	2.77	24.7
L.R.	97.0	2.5	45.825	1	43.82	32.15	21.8	20.1	16.43	14.67	21.65
W.W.	78.0	1.0	167.423	1	43.54	27.38	12.11	8.47	5.94	4.42	22.75
K.M.	45.0	0.9	164.82	1	85.73	55.39	21.11	14.67	10.19	6.47	17.3
K.W.	55.0	8.0	3.199	1	39.79	34.94	23.55	21.72	15.37	11.59	--
F.H.	69.0	0.9	148.928	1	42.77	32.83	15.09	13.67	9.12	6.71	24.7
P.E.	65.0	1.5	100.977	1	71.23	43.97	22.68	9.32	7.43	4.9	13.6
R.K.	71.0	1.5	35.258	1	61.64	46.94	38.63	33.58	28.65	24.5	21.85
W.A.	70.0	0.9	137.0	1	52.85	35.27	10.23	7.24	5.77	3.12	17.4
B.A.	83.5	1.1	131.446	1	38.96	31.82	14.18	8.68	6.99	4.85	21.8
M.H.	67.2	6.8	35.311	1	63.96	42.43	33.48	25.86	23.68	18.78	21.5
S.E.	57.0	1.0	86.667	1	49.8	29.14	14.82	9.1	5.84	4.09	24.45
W.C.	55.0	1.0	97.76	1	56.32	32.62	13.88	10.81	6.8	6.04	27.1
S.K.	68.0	0.9	114.896	1	53.77	34.73	17.64	12.92	10.64	7.69	21.85
M.L.	73.7	1.3	65.316	1	56.37	32.02	17.55	9.05	8.97	6.88	19.4
C.B.	69.0	24.8	0.0	1	79.33	49.97	41.78	36.35	34.13	26.61	--**)
N.S.	67.4	24.8	0.0	1	60.1	40.48	34.82	28.46	28.55	27.28	--**)
N.K.	59.5	24.8	0.558	1	80.03	42.53	31.96	27.73	26.0	21.44	154.73
S.H.	60.4	24.8	3.95	1	59.85	54.07	43.45	42.6	38.93	37.95	340.18
A.H.	52.5	24.8	1.907	1	102.36	93.96	61.9	59.75	48.98	43.17	147.75
G.P.	62.0	24.8	0.408	1	79.54	50.60	43.33	41.69	39.08	37.59	193.475

*) Bei abweichenden Entnahmerezeiten

**) Bei Dialysepatienten ergeben sich wegen der wechselnden Überwässerungszustände Verteilungsvolumina, die stark von der Norm abweichen und zu einer Verfälschung der VV beitragen würden.

Nachdem die HWZ und die mittleren Verteilungsvolumina vorliegen, kann nunmehr nach der von DOST (4) angegebenen Gleichung für den Blutspiegelverlauf bei wiederholter i.v.-Injektion der Blutspiegel zu jedem Zeitpunkt berechnet werden.

$$(6) \quad Y = R \frac{1 - e^{-n \frac{\ln 2}{HWZ} \cdot \tau}}{1 - e^{-\frac{\ln 2}{HWZ} \cdot \tau}} \cdot e^{-\frac{\ln 2}{HWZ} \cdot (t')}$$

R = virtueller Serumspegel, extrapoliert auf den Zeitpunkt 0 (R ist der Spiegel unmittelbar nach der ersten Applikation unter der Annahme der sofortigen Verteilung)

n = Anzahl der Applikationen

τ = Dosierungsintervall

t' = beliebiger Zeitpunkt in einem Dosierungsintervall

HWZ = Halbwertszeit

e = 2,573

$\ln 2$ = logarithmus naturalis 2 = 0,693

Diese Funktion hat jeweils bei t' = 0 ein Maximum und bei t' = τ ein Minimum. Im Grenzfall $n \gg \tau / HWZ$ ergeben sich diese Extremalwerte aus den Gleichungen

$$(7) \quad Y_{MAX} = \frac{R}{1 - e^{-\frac{\ln 2}{HWZ} \cdot \tau}}$$

$$(8) \quad Y_{MIN} = Y_{MAX} \cdot e^{-\frac{\ln 2}{HWZ} \cdot \tau}$$

Durch Integration von (6) mit anschließendem Grenzübergang kann der effektive Serumspiegel errechnet werden. Er stellt unter der Voraussetzung der Flächen- gleichheit das zeitliche Mittel von (7) und (8) dar:

$$(9) \quad Y_{EFF} = \frac{R \cdot HWZ}{\tau \cdot \ln 2}$$

Von weiterem praktischem Interesse ist, ob bei dem gewählten Dosierungsintervall und der vorliegenden HWZ eine Kumulation auftritt. Diese Möglichkeit läßt sich zahlenmäßig ausdrücken, indem die Anzahl n der Dosierungen angegeben werden, die notwendig sind, um einen bestimmten Anteil, z.B. 90 % des maximal möglichen Serumspiegels (Y_{MAX}) zu erreichen. Die Gleichung hierfür lautet:

$$(10) \quad N_{90} \approx 3 \frac{HWZ}{\tau}$$

Die Angabe $N_{90} = 3$ z.B. bedeutet, daß mit der 3. Applikation 90 % des in den Tabellen angegebenen Maximalwertes erreicht werden.

Für die Formeln (7) bis (10) wurde ein Computerprogramm ausgearbeitet (DOST 1), das diese Größen sowie ihre Standardabweichungen in Abhängigkeit vom Plasma-Kreatinin und der Chrom-EDTA-Clearance für jede beliebige Kombination von Dosierungsintervall, Dosis und Körpergewicht berechnen läßt. Die Angabe, nach der wievielten Applikation der jeweiligen Dosis 90 % des maximalen Serumspiegels erreicht sind, ist in den Tabellen 11 - 15 in der Spalte N_{90} angegeben.

Es folgen (Tab.11 - 15) willkürlich herausgegriffene Beispiele zu DOST 1 mit der Dosierung 1 g 6-stündlich, 2g 6-stündlich, 2 g 8 -stündlich, 1 g 8-stündlich und 1 g 12-stündlich. Die Erläuterung der Abkürzungen sind der Tabelle 16 zu entnehmen. Die pharmakokinetischen Daten für Flucloxacillin finden sich in Tabelle 17, die aus den Schätzungen abgeleiteten Dosierungsrichtlinien gibt Tabelle 18 wieder.

BERECHNUNG DER BLUTSPIEGELWERTE NACH I.V.-APPLIKATION

TABELLE 8. 1. 82.

ANTIBIOTIKUM FLUCLOXACILLIN

VERTEILUNGSVOLUMEN (20.88 +/- 3.36) 0/0

PHARMAKOKINETISCHE PARAMETER A+FA+9+FR = 0.410 0.034 55.900 2.700

GEWICHT 70.00 KG

DOSIERUNGSINTERVALL 6 STUNDEN

DOSIS 1.00 GRAMM

NR	INUL	KREA	HWZ	N90	Y'IN	FYIN	YAX	FYAX	YEFF	FYEFF
1	150.0	0.8	52.2	1	0.57	0.09	68.99	11.10	14.31	2.01
2	120.0	0.9	55.5	1	0.77	0.12	69.19	11.13	15.22	2.40
3	80.0	1.2	62.1	1	1.25	0.20	69.67	11.21	17.03	2.74
4	70.0	1.4	64.4	1	1.45	0.23	69.87	11.24	17.67	2.90
5	60.0	1.5	67.2	1	1.71	0.27	70.13	11.29	18.44	2.97
6	50.0	1.7	70.7	1	2.06	0.33	70.48	11.34	19.39	3.12
7	45.0	1.9	72.8	1	2.29	0.37	70.71	11.35	19.96	3.21
8	40.0	2.0	75.2	1	2.57	0.41	70.99	11.43	20.82	3.32
9	35.0	2.2	78.0	1	2.91	0.47	71.33	11.48	21.60	3.45
10	30.0	2.5	81.4	1	3.35	0.54	71.77	11.56	22.43	3.60
11	25.0	2.8	85.6	1	3.92	0.63	72.34	11.65	23.42	3.78
12	20.0	3.2	91.1	1	4.72	0.76	73.14	11.75	24.75	4.03
13	18.0	3.5	93.8	1	5.14	0.83	73.56	11.84	25.71	4.15
14	16.0	3.8	96.9	1	5.64	0.91	74.05	11.94	26.57	4.27
15	14.0	4.1	100.5	1	6.24	1.00	74.66	12.04	27.56	4.40
16	12.0	4.6	104.9	1	6.99	1.13	75.41	12.16	28.70	4.60
17	10.0	5.2	110.3	1	7.95	1.28	76.37	12.32	30.25	4.90
18	8.0	6.1	117.3	1	9.26	1.50	77.68	12.54	32.18	5.26
19	6.0	7.4	127.0	1	11.17	1.81	79.58	12.86	34.84	5.66
20	4.0	9.7	142.1	1	14.29	2.30	82.71	13.39	38.97	6.30
21	2.0	15.5	172.1	2	20.98	3.46	89.39	14.51	47.20	7.70
22	1.0	24.8	208.5	2	29.62	4.95	98.04	15.76	57.16	9.56
23	0.5	39.5	252.5	2	40.57	6.92	108.98	17.20	69.22	11.71

VON 22. 10. 73

SET 11 * 45 * 50 HOURS

Tabelle 11: Berechnung der Serumspiegel nach i.v.-Applikation von Flucloxacillin bei einer Dosierung von 1 g 6-stündlich.

BERECHNUNG DER BLUTSPIEGELWERTE NACH I.V.-APPLIKATION

TABELLE 8. 1. 83.

ANTIRIOTIKUM FLUCLOXACILLIN

VERTEILUNGSVOLUMEN (20.88 +/- 3.36) 0/0

PHARMAKOKINETISCHE PARAMETER A+FA+B+FB = 0.410 0.034 55.900 2.700

GEWICHT 70.0 KG

DOSIERUNGSINTERVALL 6 STUNDEN

DOSIS 2.00 GRAMM

NR	INVL	KREA	HWZ	N90	YMIN	FYMIN	YMAX	FYMAX	YEFF	FYEFF	CUTT	FCUTT
1	150.0	0.8	52.2	1	1.15	0.18	137.95	22.20	28.63	4.63	171.70	27.75
2	120.0	0.9	55.5	1	1.54	0.24	135.38	22.27	3.45	4.94	182.71	29.32
3	80.0	1.2	62.1	1	2.50	0.40	139.34	22.42	34.06	5.49	204.37	32.97
4	70.0	1.4	64.4	1	2.91	0.46	139.74	22.49	35.34	5.70	212.05	34.20
5	60.0	1.5	67.2	1	3.43	0.55	140.26	22.58	36.88	5.94	221.25	35.50
6	50.0	1.7	70.7	1	4.13	0.66	140.97	22.69	38.75	6.25	232.74	37.02
7	45.0	1.9	72.8	1	4.59	0.74	141.43	22.77	39.93	6.45	237.59	38.05
8	40.0	2.0	75.2	1	5.14	0.82	141.95	22.86	41.25	6.65	247.52	39.91
9	35.0	2.2	78.0	1	5.83	0.94	142.57	22.97	42.80	6.90	256.82	41.41
10	30.0	2.5	81.4	1	6.70	1.08	143.54	23.12	44.66	7.20	268.00	43.22
11	25.0	2.8	85.6	1	7.85	1.26	144.69	23.31	46.97	7.57	281.85	45.47
12	20.0	3.2	91.1	1	9.45	1.52	146.29	23.57	49.95	8.06	299.77	48.40
13	18.0	3.5	93.8	1	10.28	1.56	147.12	23.71	51.43	8.30	305.63	49.84
14	16.0	3.8	96.9	1	11.28	1.82	148.11	23.88	53.14	8.56	318.84	51.52
15	14.0	4.1	100.5	1	12.48	2.01	149.32	24.06	55.13	8.91	330.63	53.49
16	12.0	4.6	104.9	1	13.98	2.26	150.82	24.33	57.53	9.31	345.22	55.50
17	10.0	5.2	110.3	1	15.91	2.57	152.75	24.65	60.51	9.80	363.06	58.21
18	8.0	6.1	117.3	1	18.53	3.00	155.37	25.09	64.36	10.44	386.16	62.64
19	6.0	7.4	127.0	1	22.34	3.63	159.17	25.75	69.68	11.35	418.11	67.99
20	4.0	9.7	142.1	1	28.58	4.66	165.42	26.78	77.94	12.72	467.65	76.37
21	2.0	15.5	172.1	2	41.96	5.92	178.79	29.02	94.40	15.57	566.42	93.43
22	1.0	24.8	208.5	2	59.24	9.91	196.08	31.93	114.33	19.13	686.00	114.00
23	0.5	39.5	252.5	2	81.14	13.85	217.97	35.61	138.47	23.63	830.63	141.82

MAN 22. 10. 73 CET 11 * 46 * 37 HOURS

Tabelle 12: Berechnung der Serumspiegel nach i.v.-Applikation von Flucloxacillin bei einer Dosierung von 2 g 6-stündlich.

BERECHNUNG DER BLUTSPIEGELWERTE NACH I.V.-APPLIKATION

TABELLE 8. 1. 88.

ANTIBIOTIKUM FLUCLOXACILLIN

VERTEILUNGSVOLUMEN (20.88 +/- 3.36) O/O

PHARMAKINETISCHE PARAMETER A,FA,B,FB = 0.410 0.034 55.900 2.700

GEWICHT 70.0 KG

DOSIERUNGSINTERVALL 8 STUNDEN

DOSIS 2.00 GRAMM

NR	INUL	KREA	HWZ	Y90	YMIN	FYMIN	YMAX	FYMAX	YEFF	FYEFF
1	150.0	0.8	52.2	1	0.23	0.03	137.07	22.05	21.47	3.47
2	120.0	0.9	55.5	1	0.34	0.05	137.17	22.07	22.83	3.68
3	80.0	1.2	62.1	1	0.64	0.10	137.48	22.12	25.54	4.12
4	70.0	1.4	64.4	1	0.78	0.12	137.62	22.14	26.50	4.27
5	60.0	1.5	67.2	1	0.97	0.15	137.81	22.17	27.66	4.45
6	50.0	1.7	70.7	1	1.25	0.20	138.08	22.22	29.09	4.68
7	45.0	1.9	72.8	1	1.43	0.23	138.27	22.25	29.94	4.82
8	40.0	2.0	75.2	1	1.66	0.26	138.49	22.29	30.94	4.98
9	35.0	2.2	78.0	1	1.95	0.31	138.79	22.33	32.10	5.17
10	30.0	2.5	81.4	1	2.34	0.37	139.17	22.40	33.50	5.39
11	25.0	2.8	85.6	1	2.87	0.46	139.71	22.48	35.23	5.67
12	20.0	3.2	91.1	1	3.64	0.58	140.48	22.61	37.67	6.03
13	18.0	3.5	93.8	1	4.05	0.65	140.89	22.68	38.57	6.21
14	16.0	3.8	96.9	1	4.56	0.73	141.40	22.76	39.95	6.42
15	14.0	4.1	100.5	1	5.19	0.83	142.02	22.87	41.35	6.66
16	12.0	4.6	104.9	1	5.99	0.96	142.83	23.00	43.15	6.95
17	10.0	5.2	110.3	1	7.05	1.15	143.89	23.18	45.38	7.31
18	8.0	6.1	117.3	1	8.53	1.37	145.37	23.42	48.27	7.78
19	6.0	7.4	127.0	1	10.75	1.73	147.60	23.79	52.26	8.44
20	4.0	9.7	142.1	1	14.57	2.35	151.41	24.43	58.46	9.45
21	2.0	15.5	172.1	1	23.16	3.76	159.99	25.87	70.80	11.21
22	1.0	24.8	208.5	1	34.80	5.70	171.63	27.92	85.75	14.06
23	0.5	39.5	252.5	2	50.04	8.30	186.87	30.38	103.05	17.24

VON 22. 10. 73 CET 11 * 49 * 55 HOURS

Tabelle 13: Berechnung der Serumspiegel nach i.v.-Applikation von Flucloxacillin bei einer Dosierung von 2 g 8-stündlich.

BERECHNUNG DER BLUTSPIEGELWERTE NACH I.V.-APPLIKATION

TABELLE 8. 1. 87.

ANTIPILOTIKUM FLUCLOXACILLIN

VERTEILUNGSVOLUMEN (20.88 +/- 3.36) 0/0

PHARMAKOKINETISCHE PARAMETER A,FA,P,FB = 0.410 0.034 55.900 2.700

GEWICHT 70.0 KG

DOSIERUNGSINTERVALL 8 STUNDEN

DOGIS 1.00 GRAMM

NO	INUL	KREA	HWZ	VO	YMIN	FYMIN	YMAX	FYMAX	YEFF	FYEFF
1	150.0	0.8	52.2	1	0.11	0.01	68.53	11.02	10.73	1.73
2	120.0	0.9	55.5	1	0.17	0.02	68.58	11.03	11.41	1.84
3	90.0	1.2	62.1	1	0.32	0.05	68.74	11.06	12.77	2.06
4	70.0	1.4	64.4	1	0.39	0.06	68.81	11.07	13.25	2.13
5	60.0	1.5	67.2	1	0.48	0.07	68.90	11.08	13.63	2.22
6	50.0	1.7	70.7	1	0.62	0.10	69.04	11.11	14.54	2.34
7	45.0	1.9	72.8	1	0.71	0.11	69.13	11.12	14.97	2.41
8	40.0	2.0	75.2	1	0.83	0.13	69.24	11.14	15.47	2.49
9	35.0	2.2	78.0	1	0.97	0.15	69.39	11.16	16.05	2.56
10	30.0	2.5	81.4	1	1.17	0.18	69.58	11.20	16.75	2.69
11	25.0	2.8	85.6	1	1.43	0.25	69.85	11.24	17.61	2.83
12	20.0	3.2	91.1	1	1.82	0.29	70.24	11.30	18.73	3.01
13	18.0	3.5	93.8	1	2.02	0.32	70.44	11.34	19.28	3.10
14	16.0	3.8	96.9	1	2.28	0.36	70.70	11.38	19.92	3.21
15	14.0	4.1	100.5	1	2.59	0.41	71.01	11.43	20.67	3.33
16	12.0	4.6	104.9	1	2.99	0.48	71.41	11.50	21.57	3.47
17	10.0	5.2	110.3	1	3.52	0.56	71.94	11.59	22.69	3.65
18	8.0	6.1	117.3	1	4.26	0.68	72.68	11.71	24.13	3.85
19	6.0	7.4	127.0	1	5.38	0.86	73.80	11.89	26.13	4.22
20	4.0	9.7	142.1	1	7.28	1.17	75.70	12.21	29.23	4.73
21	2.0	15.5	172.1	1	11.58	1.88	79.99	12.93	35.40	5.75
22	1.0	24.8	208.5	1	17.40	2.85	85.81	13.91	42.87	7.03
23	0.5	39.5	252.5	2	25.02	4.15	93.43	15.19	51.92	9.62

MON 22. 10. 73

CET 11 * 49 * 15 HOURS

Tabelle 14: Berechnung der Serumspiegel nach i.v.-Applikation von Flucloxacillin bei einer Dosierung von 1 g 8-stündlich.

BERECHNUNG DER BLUTSPIEGELWERTE NACH I.V.-APPLIKATION

TAFELLE 8. 1. 92.

ANTIPIOTIKUM FLUCLOXACILLIN

VERTEILUNGSVOLUMEN (20.08 +/- 3.36) 0/0

PHARMAKOKINETISCHE PARAMETER A,FA,B,FR = 0.410 0.034 55.900 2.700

GEWICHT 70.0 KG

DOSIERUNGSINTERVALL 12 STUNDEN

DOSIS 1.00 GRAMM

NR	INUL	AREA	FWZ	N90	YMIN	FYMIN	YMAX	FYMAX	YEFF	FYEFF
1	150.0	0.8	52.2	1	0.00	0.00	66.42	11.01	7.15	1.15
2	120.0	0.9	55.5	1	0.00	0.00	58.42	11.01	7.61	1.22
3	80.0	1.2	62.1	1	0.02	0.00	66.44	11.01	7.51	1.37
4	70.0	1.4	64.4	1	0.02	0.00	66.44	11.01	7.53	1.42
5	60.0	1.5	67.2	1	0.04	0.00	68.46	11.01	7.22	1.46
6	50.0	1.7	70.7	1	0.05	0.00	68.47	11.01	7.67	1.50
7	45.0	1.9	72.8	1	0.07	0.01	68.49	11.02	9.95	1.50
8	40.0	2.0	75.2	1	0.09	0.01	68.50	11.02	10.31	1.56
9	35.0	2.2	78.0	1	0.11	0.01	68.53	11.02	10.70	1.70
10	30.0	2.5	81.4	1	0.14	0.02	68.56	11.03	11.16	1.79
11	25.0	2.8	85.6	1	0.20	0.03	68.62	11.04	11.74	1.89
12	20.0	3.2	91.1	1	0.28	0.04	68.70	11.05	12.49	2.01
13	18.0	3.5	93.8	1	0.33	0.05	68.75	11.06	12.85	2.07
14	16.0	3.8	96.9	1	0.39	0.06	68.81	11.07	13.28	2.13
15	14.0	4.1	100.5	1	0.48	0.07	68.89	11.08	13.78	2.21
16	12.0	4.6	104.9	1	0.59	0.09	69.01	11.10	14.38	2.31
17	10.0	5.2	110.3	1	0.75	0.12	69.15	11.13	15.12	2.43
18	8.0	6.1	117.3	1	0.98	0.15	69.40	11.17	16.09	2.57
19	6.0	7.4	127.0	1	1.37	0.22	69.79	11.23	17.42	2.80
20	4.0	9.7	142.1	1	2.10	0.33	70.52	11.35	19.40	3.13
21	2.0	15.5	172.1	1	3.98	0.64	72.40	11.56	23.60	3.80
22	1.0	24.8	208.5	1	6.97	1.11	75.29	12.14	28.58	4.52
23	0.5	39.5	252.5	1	11.00	1.79	79.42	12.83	34.61	5.52

MOI 22. 10. /3 CET 11 * 52 * 33 HOURS

Tabelle 15: Berechnung der Serumspiegel nach i.v.-Applikation von Flucloxacillin bei einer Dosierung von 1 g 12-stündlich.

Tabelle 16

Alphabetische Aufführung aller in dieser Arbeit verwendeten Symbole.

DOS:	Dosis in Gramm
DOSINT oder DI:	Dosierungsintervall
F (vor einem: Symbol)	Fehler der betreffenden Größe, d.h. einfache Standardabweichung
GEW:	Gewicht des Patienten in kg
HWZ:	Halbwertszeit in Minuten
INUL oder IC:	Inulin-Clearance in ml/min
KREA oder PK:	Plasma-Kreatinin in mg%
N 90:	Kumulationszahl = Angabe, nach wieviel Dosierungen mindestens 90 % der angegebenen Blutspiegel erreicht werden, errechnet nach (10)
NR:	Nummer eines Behandlungsfalles
VV:	Verteilungsvolumen
VV %:	Verteilungsvolumen in % des Körpergewichtes
Y EFF:	Effektiver Serumspiegel, errechnet nach (9)
Y MAX:	Maximaler Serumspiegel, errechnet nach (7)
Y MIN:	Minimaler Serumspiegel, errechnet nach (8)

Tabelle 17

Pharmakokinetische Daten des Flucloxacillins.

VV $\pm$ SD	A	FA	B	FB	N
22,88 $\pm$ 3,36	0,410	0,034	55,895	2,774	30

FA und FB = Fehler von A und B

VV $\pm$ SD = Verteilungsvolumen $\pm$ Standardderivation

N = Anzahl der untersuchten Personen

12	20,0	2,2	31,1	2	12	1	0,57	0,09	137,41	22,11	24,98	4,02
13	18,0	3,5	93,8	2	12	1	0,67	0,10	137,50	22,12	25,71	4,14
14	16,0	3,8	96,9	2	12	1	0,79	0,12	137,63	22,14	26,57	4,27
15	14,0	4,1	100,5	2	12	1	0,96	0,15	137,79	22,17	27,56	4,43
16	12,0	4,6	104,9	2	12	1	1,18	0,19	138,2	22,21	28,76	4,63
17	10,0	5,2	110,3	2	12	1	1,50	0,24	138,33	22,26	30,25	4,87
18	8,0	6,1	117,3	2	12	1	1,97	0,31	138,81	22,34	32,18	5,18
19	6,0	7,4	127,0	2	12	1	2,70	0,44	139,58	22,46	34,84	5,60
20	4,0	9,7	142,1	2	12	1	4,21	0,67	141,04	22,70	38,97	6,27
21	2,0	15,5	172,1	1	12	1	3,98	0,64	72,40	11,66	23,60	3,80
22	1,0	24,8	208,5	1	12	1	6,87	1,11	75,29	12,14	28,58	4,62
23	0,5	39,5	252,5	1	12	1	11,00	1,78	79,42	12,83	34,61	5,62

*) YEFF ist der Spiegel, der zustandekäme, wenn über den gleichen Zeitraum die gesamte Dosis infundiert würde.
 So bedeutet YEFF = 28,6 (Fall Nr. 1), daß sich ein Spiegel in dieser Höhe auf Dauer eingestellt hätte, wenn 2 g über 6 Stunden kontinuierlich infundiert worden wären.
 Bei der Aufstellung dieser Dosierungsrichtlinien wurden die Angaben der Hersteller berücksichtigt, die eine Dosierung von 8 g/die als unbedenklich angeben. Desweiteren wurde von sog. Isodosen ausgegangen, die den jeweiligen Clearance- bzw. Kreatininwert berücksichtigen und möglichst annähernd gleich hohe mittlere Blutspiegel (YEFF) hervorrufen.

Diskussion der Ergebnisse

- 1.) Das relative Verteilungsvolumen von Flucloxacillin entspricht mit $(20,88 \pm 3,36)$ % des Körpergewichtes quantitativ etwa dem Mannit- und Phenolrotraum, d.h. praktisch dem Extrazellulärraum. Auch für andere, näher untersuchte Antibiotika, z.B. Dicloxacillin, wurden ähnliche Verteilungsvolumina ermittelt (10).
- 2.) Die Beziehung Flucloxacillin-HWZ / Plasma-Kreatinin läßt sich durch eine Potenzfunktion darstellen (s. Tab.8 und Abb.9), was nach der Feststellung über das Verhältnis Plasma-Kreatinin - Chrom-EDTA-Clearence nicht mehr überraschte. Auch hier ergaben lineare und exponentielle Funktionen sowie Polynome schlechtere Darstellungen der Beziehung als die Potenzfunktion. Auch ein ganz anderer Nierenfunktions-abhängiger Prozeß, die intestinale Kalziumresorption, läßt sich durch eine Potenzfunktion darstellen (12); somit dürfte in diesem mathematischen Zusammenhang wohl ein allgemeines Prinzip zu sehen sein.
- 3.) Die Abhängigkeit der Serumspiegelgrößen von Dosis und Dosisintervall ist in der Tabelle "Dosierungsempfehlungen" dargestellt (Tab.18). Die zunächst willkürlich erscheinenden Abstufungen der 23 Behandlungsfälleberücksichtigt die nicht-lineare Abhängigkeit der Flucloxacillin-HWZ vom Plasma-Kreatinin bzw. von der Inulin-Clearence. Entsprechend dem Verhältnis Plasma-Kreatinin / Inulin-Clearence verändert sich auch hier die zu erwartenden HWZ in Bereichen höherer Clearancewerte selbst bei größeren Schritten nur geringfügig. Die Abstände konnten hier also groß gewählt

werden. Stärkere Grade der Nierenfunktionseinschränkung führen jedoch dazu, daß auch eine geringe Abnahme der Clearance eine starke Zunahme der Flucloxacillin-HWZ und somit hohe Serumspiegel hervorruft. Die Schritte wurden hier also kleiner gewählt. Bei hohen Clearancewerten - bei normaler Nierenfunktion - darf jedoch wegen der Fehlerbreite der Kreatininbestimmung dieser Maßstab nicht überfordert werden.

Die Handhabung der Tabelle 18 hat unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation zu erfolgen. Als Hinweis möge dienen, daß der Behandlungsfall 1 einem Kreislauf- und Nieren-gesunden jungen, der Behandlungsfall 2 einem Kreislauf- und Nieren-gesunden älteren Patienten entspricht. Die Behandlungsfälle 3 bis 5 treffen z.B. bei Patienten mit deutlicher Herzinsuffizienz oder bei Patienten mit noch normalem Plasma-Kreatininwert, aber schon pathologischem i.v.-Phenolrottest (8) zu. Für Patienten mit einer geringen Restfunktion der Nieren an der Grenze zur Dialysebedürftigkeit gelten die Behandlungsfälle 18 bis 22, für Patienten eines chronischen Hämodialyseprogramms die Behandlungsfälle 21 und 22. Behandlungsfall 23 betrifft doppelseitig nephrektomierte Patienten.

Alle Ergebnisse und Meßgrößen wurden an Patienten mit stabilisiertem Kreatininwert gewonnen. Bei Behandlung von Patienten mit nicht konstanten Ausscheidungsverhältnissen der Nieren kann deshalb das Plasma-Kreatinin vom Vortag (wie es den Gepflogenheiten der Klinik entspricht) hier nur bedingt zur Einstufung eines Patienten herangezogen werden. Es empfiehlt sich, die Annahme eines Behandlungsfalles, der je nach Änderungstendenz ein bis zwei Nummern höher oder tiefer liegt als es dem letzten zugänglichen Plasma-Kreatininwert entspricht.

Bei der Aufstellung der Dosierungsrichtlinien (Tab.18) wurden die Angaben der Hersteller berücksichtigt, die eine Dosierung von 8 g pro die als unbedenklich angeben. Desweiteren wurde von sog. Isodosen ausgegangen, die den jeweiligen Clearance- bzw. Kreatininwert berücksichtigen und immer annähernd gleich hohe mittlere Blutspiegel (YEFF) hervorrufen.

Aus klinischen Gründen wurden die Dosierungsintervalle so groß wie möglich gewählt, und zwar 6-, 8-, 12-stündlich, nach der in der Routine üblichen Verordnungsweise von 2 x, 3 x und 4 x täglich. Die auf ein Körpergewicht von 70 kg bezogenen Werte lassen sich nach

$$Y_{\text{Ist}} = Y_{70} \cdot \frac{70}{\text{Ist}}$$

auf jedes beliebige Körpergewicht umrechnen.

Tabelle 19

Dosierungsempfehlungen (Auszug aus Tab.18)

INUL	AREA	HWZ	DOS	DOSINT
150,0	0,8	52,2	2	6
45,0	1,9	72,2	2	8
18,0	3,5	93,8	2	12
8,0	6,1	117,3	2	12
2,0	15,5	172,1	1	12
0,5	39,5	252,5	1	12

Die Angabe eines nicht zu überschreitenden Spiegels für Flucloxacillin stößt auf Schwierigkeiten, da ausreichenden Untersuchungen zur therapeutischen Breite dieses und anderer Penicilline nicht vorliegen. Ein toxischer Spiegel von Penicillin ist nahezu unbekannt, jedoch wurde vereinzelt über Krampfanfälle bei hochdosierter Penicillintherapie berichtet (2, 36, 40, 46, 50). Angaben über toxische Spiegelhöhen beim Flucloxacillin liegen nicht vor, andererseits könnte die volle Ausschöpfung des therapeutischen Spielraums von entscheidendem Nutzen sein.

SMITH et al. (50) berichten, daß während der Penicillin G-Behandlung bei einigen Patienten Krampfanfälle auftraten, und zwar bei Spiegelhöhen von 1 150, 734, 1 105, 778, 308 und 983 I.E./ml. Die Patienten mit den niedrigsten Serumspiegeln hatten relativ hohe Liquorspiegel, so daß eine besondere Durchlässigkeit der Blut-Hirnschranke angenommen werden kann. Aus diesen Untersuchungen kann man schließen, daß Spiegel von 800 I.E./ml Penicillin G (entsprechend 500 mcg/ml) nicht überschritten werden sollten.

Nach Ergebnissen von WEIHRAUCH et al. (57, 58) konnten im Tierexperiment im EEG eine charakteristische Sequenz einzelner Spikes, Spike-wave und anhaltende generalisierte Krampfstromabläufe beobachtet werden. Wenn die Blutspiegel über 1 000 I.E./ml Blut stiegen, traten Spikes und Paroxysmen im EEG auf, bei Blutspiegeln über 1 500 I.E./ml wurden generalisierte Krampfanfälle beobachtet. Die Auswirkungen der Isoxazolylpenicilline Oxa-, Cloxa- und Dicloxacillin auf das ZNS der Tiere war so ausgeprägt, daß die Dosierung reduziert werden mußte. Dicloxacillin zeigte hierbei (58) die stärksten neurotoxischen Wirkungen.

Da bisher über Flucloxacillin Untersuchungen dieser Art nicht vorliegen, muß bei Höchstdosierung vorerst mit ähnlichen Reaktionen gerechnet werden, d.h. die von der Herstellerfirma empfohlene Höchstdosierung beachtet werden.

Zur Erfassung der penicillinasebildenden Staphylokokken sind jedoch nur niedrige Dosen erforderlich, da sie von Flucloxacillin bei einer MHK von 0,5 mcg/ml erfaßt werden und eine weitere Dosissteigerung kaum einen Vorteil bringt, vorausgesetzt, daß sich in Zukunft keine resistenten Stämme entwickeln.

Abschließend ist festzuhalten, daß die von uns in Anlehnung an die Angaben der Herstellerfirma empfohlenen Maximaldosierungen und "Isodosen" mit großer Wahrscheinlichkeit als unbedenklich angesehen werden dürfen. Ob sie überschritten werden können, müssen weitere toxikologische und klinische Untersuchungen zeigen.

Zusammenfassung

Die Halbwertszeit von Flucloxacillin wurde an 20 Nieren-insuffizienten Patienten und 10 Nieren-gesunden Patienten bestimmt und mit der Höhe des Plasma-Kreatinins (PK) in Beziehung gesetzt. Mathematisch ließ sich die Beziehung durch

$$\text{HWZ Flu} = (55,89 \pm 2,77) \quad \text{PK} (0,41 \pm 0,034)$$

ausdrücken. Bei Nieren-insuffizienten und Normal-Personen betrug das relative Verteilungsvolumen $(20,88 \pm 3,36)$ l/100 kg Körpergewicht und entspricht zahlenmäßig somit etwa dem Extrazellulärraum. Auf der Grundlage der mathematischen Modelle von DOST wurden mit Hilfe der experimentell gefundenen HWZ und des Verteilungsvolumens Serumspiegel für den Fall der wiederholten i.v.-Injektion geschätzt. Daraus wurden Dosierungsempfehlungen unter Berücksichtigung der Nierenfunktion abgeleitet, mit deren Hilfe therapeutisch ausreichend wirksame, jedoch toxikologisch unbedenkliche Spiegel erzielt werden können.

Literaturverzeichnis

1. BAUER, K.; R. HILTMANN; J. SCHMID; E. ANHAGEN:
"Neue kristallisierte Penicillinsalze und ihre Prüfung
auf Depotwirkung am Kaninchen".
Medizin und Chemie (1956), Band V
2. BLOOMER, H.A.; L.J. BARTON; R.K. MADDOCK:
"Penicillin-Induced Encephalopathy in Uremic Patients".
J. Amer. Med. Ass. 200 (1967), 12
3. COLE, M.:
"Decomposition of Penicillins to Penicilloic Acids and
6-Amino-Penicillanic-Acid in Man and its Influence on
Assessing Penicillin Absorption".
In Press
4. DOST, F.H.:
"Grundlagen der Pharmakokinetik".
Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968
5. GOMI, J.; T. AOYAGI; M. OANA; Y. MITSUNO:
"Studies on Flucloxacillin Binding Rate and Capacity to
Horse Serum Protein".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1363-1366
6. HARDING, J.W.; E.T. KNUDSEN:
"Flucloxacillin in the Treatment of Skin and Soft
tissue Infections".
The Practitioner, Practitioner Forum, 205 (1970), 801-806
7. HITOMI, M.; S. UCHIDA et al.
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1507
8. HÖFFLER, D.; G. OFFERMANN; H. FRENZ
Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968), 443
9. HÖFFLER, D.; P. KOEPPE; H. HOPPE:
"Carbenicillin-Dosierung bei normaler und eingeschränk-
ter Nierenfunktion".
Arzneimittelforschung 19 (1969), 1233
10. HÖFFLER, D.; P. KOEPPE; K. SCHÄFER; A. OPITZ:
"Die Dosierung intravenös applizierten Dicloxacillins
bei normaler und eingeschränkter Nierenfunktion".
Arzneimittelforschung 19 (1969), 1508

11. HÖFFLER, D.:
"Antibakterielle Therapie bei Niereninsuffizienz".
Mainz, 1971
12. HÖFFLER, D.; P. FIEGEL:
"Moderne nephrologische Untersuchungsmethoden".
Dtsch. Med. Wschr. 97 (1972), 912-918
13. ISHIGAMI, J.; S. HARA:
"Application of Flucloxacillin in the Field of Urology".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1499-1502
14. ITO, A.; K. TARAO; T. GOTO; M. HIROI:
"Bacteriological and Clinical Studies on Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1375-1381
15. IWASAWA, T.; T. KIDO:
"Laboratory and Clinical Studies on Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1451-1462
16. KATSU, M.; J. FUJIMORI; J. OGAWA:
"Basic and Clinical Studies on Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1370-1374
17. KAVANAGH, F.:
"Analytical Microbiology".
New York (1963), Academic Press
18. KAWAKAMI, I.; J. NAKAYAMA; H. IWAMOTO:
"Flucloxacillin in Surgical Infections".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1418-1422
19. KAWAMORI, Y.; N. NISHIZAWA:
"Experimental Studies on Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1405-1407
20. KAWAMOTO, K.; H. KASHIWAZAKI; Y. YAWASAKI:
"Clinical Application of Flucloxacillin for Otorhino-
laryngology".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1403-1408
21. KAWAMURA, T. et al.:
"Laboratory and Clinical Studies on Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1492-1495
22. KINOSHITA, Y.; F. YAMASAKU; H. SUZUKI:
"Fundamental and Clinical Studies on Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1382-1386

23. KITAMOTO, O.; K. FUKAYA; G. TOMORI:
"Studies on Dynamics of Antimicrobial Agent in vivo
on Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969) 1352-1356
24. KOEPPE, P.; HÖFFLER, D.:
"Die Verwendung eines Digitalrechners zur Entwicklung
von Dosierungsempfehlungen für eine Therapie mit Anti-
biotika".
Arzneimittelforschung (Drug-Res.) 22 (1972), 311-319
25. KOEPPE, P.:
"Effective Serum Concentration and
Pharmacokinetics".
Pharmacol. Clin. 2 (1970), 201-203
26. KUROSE, T.; K. NAGAZAMI; K. NAGATANI; S. YOGOYAMA:
"Laboratory and Clinical Studies of Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1503-1506
27. LYNN, B.:
"Penicillin-Instability in Infusions".
Brit. Med. J. (1971), 174
28. MARUMOTO, S.; Y. MISHINA; H. AKAMATSU:
"Clinical Experience of Flucloxacillin in Internal
Medicine".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1387-1394
29. MASHIMO, K.; Y. KATO; A. SAITO:
"Laboratory and Clinical Studies on Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1337-1342
30. MATSUDA, S.; S. MORI; H. NITTA; T. KAMIYAMA:
"Clinical Experience with Flucloxacillin in Gyneco-
logical Infections".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1439-1442
31. MATSUMOTO, K.; K. YOKOYAMA; K. ARAI:
"Basic and Clinical Studies with Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1343-1351
32. MIKI, F.; T. HIGASHI; T. IWASAKI:
"Fundamental and Clinical Studies on Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1400-1404

33. MIKUNI, M.; M.OISHI; S.SUDA; M.IMAI:
"Ophthalmic Use of Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1484-1489
34. NAKAGAWA, K.; K.WATANABE; M.YOKOZAWA:
"Clinical and Bacteriological Studies on Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1367-1369
35. NAKAZAWA, S.:
"Laboratory and Clinical Studies on Flucloxacillin
in Pediatric Field".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1408
36. NEW, P.S.; G.E.WELLS.:
"Cerebral Toxicity Associated with Massive Intravenous
Penicillin Therapy".
Neurology 15 (1965), 1053
37. NISHIDA, M.; T.MATSUBARA; T.MURAKAWA:
"Fundamental Studies on Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1319-1336
38. NISHIMURA, T.; Y.KOTANI; Y.ASATANI:
"Studies on Flucloxacillin in Pediatrics".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1414
39. OKUBO, H.; Y.FUJIMOTO; Y.OKAMOTO:
"Studies on Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1395-1399
40. OLDSTONE, M.B.A.; E.NELSON:
"Centralnervous System Manifestations of Penicilline
Toxicity in Man".
Neurology 16 (1966), 693
41. OVERZILL, W.:
"Mikrobiologische Analytik", Nürnberg 1967
42. QURESHI, L.A.; G.I.M.ROSS:
"Treatment of Gram-Positive Infections - a Clinical
Trial with Flucloxacillin".
Clinical Trials J. 1970
43. ROLINSON, G.N.:
"The Significance of Proteinbinding of Penicillin".
Postgrad. Med. J. Suppl. 40 (1964), 20
44. ROPER, D.J.; J.W.HARDING:
"General Practice Trial of Flucloxacillin in Common
Respiratory Tract Infections".
Brit. J. Clin. Pract. 24 (1970), 419

45. SCHAEFFER, K.; P. SCHAEFFER; P. KOEPPE; A. OPITZ; D. HÖFFLER:
"Untersuchungen zur Frage urämischer Osteopathie-Störungen der interstitiellen Ca-Resorption in Abhängigkeit von der Nierenfunktion".
Dtsch. Med. Wschr. 93 (1968), 1018
46. SEAMANS, K. B.:
"Penicillin-Induced Seizures During Cardiopulmonary Bypass".
New England J. Med. 278 (1968), 801
47. SEIGA, K.; J. OKOMURA:
"Fundamental and Clinical Studies of Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1443-1450
48. SHIBATA, K.; T. KATO; T. ITO; T. MIZUNO:
"Fundamental and Clinical Studies on Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1423-1427
49. SIMON, C.; V. MALERCZYK; B. HODGSON:
"Flucloxacillin, ein neues Staphylokokken-Antibiotikum".
Dtsch. Med. Wschr. 98 (1973), 1502-1506
50. SMITH, H.; P. J. LERNER; L. WEINSTEIN:
"Neurotoxicity and Massive Intravenous Therapy with Penicillin - a Study of possible Predisposing Factors".
Arch. Int. Med. 120 (1967), 47
51. SUTHERLAND, R.; E. A. P. CROYDON; G. N. ROLINSON:
"Flucloxacillin, a New Isoxazolyl Penicillin, Compared with Oxa-, Cloxa-, and Dicloxacillin".
Brit. Med. J. 4 (1970), 455-460
52. TAKENAKA, H.; K. SAKAI; J. NAKAO:
"Laboratory and Clinical Studies on Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1428-1433
53. TANIOKU, K.; J. ARATA; S. FUJITA; S. TOKUMARU:
"Methyl-Chlorofluorphenyl-Isoxazolyl-Penicillin (Flucloxacillin) in Dermatology".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1496-1498
54. UEDA, Y.; F. MATSUMOTO; N. NAKAMURA:
"Fundamental and Clinical Studies on Flucloxacillin".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1357-1362
55. UEMURA, R.; T. ISHI; M. SHIMAMOTO:
"Basic and Clinical Studies on Flucloxacillin in the Field of Surgery".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1434-1438

56. WATANABE,N.; T.NAKAI; K.IWANAMI:
"Toxicity and Reproduction Studies of Flucloxacillin
Sodium in Laboratory Animals".
Chemotherapy 17 (1969), 7, 1523
57. WEIHRAUCH,T.R.; D.HÖFFLER; J.KRIEGELSTEIN:
"Experimentelle Untersuchungen der Neurotoxizität von
Benzylpenicillin und verschiedenen semisynthetischen
Penicillinen".
Arzneimittelforschung (im Druck)
58. WEIHRAUCH,T.R.; D.HÖFFLER; J.KRIEGELSTEIN:
"Significance of the Hydrophobic
Penicillins for their Neurotoxicity".
Paper: 8th Int. Congress Chemotherapy, Athens, Sept.1973
(unpublished)

Lebenslauf

Am 6.2.1944 wurde ich als Tochter des damaligen Ingenieurs und heutigen Arztes Dr. med. Walter Bossert und seiner Frau Hedwig, geb. Nicke, in Beuthen, O/S, geboren.

1950 wurde ich eingeschult und bestand im März 1963 am Neusprachlichen Gymnasium für Mädchen in Neuwied, Rh., die Reifeprüfung. Von 1963 bis 1969 absolvierte ich an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz mein Medizinstudium. Am 30.6.1969 legte ich dort die Ärztliche Prüfung ab.

Nach Ablauf der Medizinalassistentenzeit (II.Med. u. Chir.Klinik der Universität Mainz) erhielt ich am 31.3.1971 die Approbation als Arzt.

Vom 1.4.1971 bis zum 31.12.1973 arbeitete ich bei der Firma Beecham Pharma in Mainz, zum Schluß als wissenschaftliche Leiterin der Bencard-Allergie-Abteilung. Zur Zeit bin ich als Assistenzärztin im Psychiatrischen Krankenhaus in Eltville, Rhg., angestellt.

Seit 1963 bin ich mit dem Kollegen Diethard Heimann verheiratet. Aus dieser Ehe haben wir die beiden Söhne Markolf, 10 Jahre, und Christopher, 3 Jahre.

Herrn Prof. Dr. D. Höffler, Abtlg. für Nieren- und Hochdruckkranke der Städt. Kliniken Darmstadt, bin ich für Überlassung des Themas und des Arbeitsplatzes sowie für seine Anregungen sehr zu Dank verpflichtet.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr.-Ing. P. Koeppe, Strahlen-Institut der FU Berlin, für die Durchführung der Mehrzahl der Berechnungen.

Frau Dipl.-Math. D. Müller, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, stellte freundlicherweise das Programm zur Verfügung, mit dem aus der Hemmhofgröße die Konzentration und Halbwertszeit zu ermitteln ist.

Meine Anschrift:

Christine Heimann-Bossert

62 Wiesbaden

Theodorenstraße 4

